MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PATADAY[MD]

Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine
Olopatadine à 0,2 % p/v (sous forme de chlorhydrate d'olopatadine)

Norme du fabricant

Agent antiallergique

Alcon Canada Inc.
2665 boul. Meadowpine.
Mississauga (Ontario) L5N 8C7
www.alcon.ca

Date de rédaction :
21 janvier 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 134292

[MD] Pataday est une marque déposée d'Alcon Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 3
EFFETS INDÉSIRABLES 4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6
SURDOSAGE 7
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 7
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 8
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 8
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 9

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 10
ESSAIS CLINIQUES 11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 14
MICROBIOLOGIE 15
TOXICOLOGIE 15
RÉFÉRENCES 17

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 19

Pr PATADAY[MD]
Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine, norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Ophtalmique topique	Solution ophtalmique d'olopatadine à 0,2 % p/v (sous forme de chlorhydrate d'olopatadine)	Agent de conservation : chlorure de benzalkonium Ingrédients inactifs : chlorure de sodium, eau purifiée, édétate disodique, phosphate dibasique de sodium, povidone, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PATADAY[MD] (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine) est indiqué pour le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique saisonnière.

Gériatrie : Aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'efficacité du produit n'a pas été établie en pédiatrie. Aucune différence globale d'innocuité n'a été observée entre les enfants et adolescents et les autres patients.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à un ingrédient de la formulation de ce dernier ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités
Pour usage oculaire topique seulement. Ne pas injecter ni prendre par la voie orale.

Comme pour toutes les gouttes oculaires, veiller à ne pas toucher les paupières ni les zones avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes, pour éviter de le contaminer, ainsi que la solution. Refermer hermétiquement la bouteille après l'usage. Avertir les patients qu'ils ne devraient pas porter de lentilles cornéennes s'ils ont les yeux rouges.

PATADAY^{MD} (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine) ne devrait pas être utilisé pour traiter l'irritation causée par les lentilles cornéennes. L'agent de conservation de PATADAY^{MD}, le chlorure de benzalkonium, peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Avertir les patients porteurs de lentilles cornéennes souples dont les yeux ne sont pas rouges qu'ils devraient attendre au moins dix minutes après l'administration de PATADAY^{MD} avant de remettre leurs lentilles cornéennes.

S'ils utilisent d'autres gouttes oculaires, les patients devraient attendre cinq à dix minutes au moins entre l'administration de PATADAY^{MD} et l'administration des autres gouttes.

Populations particulières

Femmes enceintes :
L'olopatadine n'a montré aucune activité tératogène chez le rat et le lapin à des doses orales supérieures à 90 000 fois et à 60 000 fois, respectivement, la dose oculaire maximum recommandée chez l'humain. Toutefois, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ne permettant pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, ce médicament ne devrait être utilisé chez la femme enceinte que si l'avantage potentiel pour la femme justifie le risque pour l'embryon ou le fœtus.

Femmes qui allaitent :
On a trouvé de l'olopatadine dans le lait de rates après une administration orale. On ignore si l'administration topique de solution dans l'œil se traduirait par une absorption suffisante d'olopatadine dans la circulation générale pour retrouver une quantité décelable du produit dans le lait maternel. Néanmoins, il convient d'être prudent en administrant la solution ophtalmique PATADAY^{MD} à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'efficacité du produit n'a pas été établie en pédiatrie. Aucune différence globale d'innocuité n'a été observée entre les enfants et adolescents et les autres patients.

Gériatrie : Aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors d'études cliniques portant sur 1137 patients recevant un traitement ophtalmique topique de longue durée, PATADAY^{MD} (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine) était administré une fois par jour pendant 4 à 12 semaines. Les effets indésirables le plus souvent signalés étaient les maux de tête (0,8 %), l'irritation oculaire (0,5 %), la sécheresse oculaire

(0,4 %) et l'encroûtement des paupières (0,4 %). Aucun effet indésirable grave relié à PATADAY[MD] n'a été signalé lors des études cliniques.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des études cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables du médicament qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés au cours des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament obtenus lors des études cliniques sont utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.

Aucun effet indésirable du médicament n'a été observé avec une incidence ≥ 1 %.

Effets indésirables peu fréquents déterminés au cours des études cliniques

Le tableau 1 présente les effets indésirables du médicament le plus souvent signalés (> 0,1 %).

Tableau 1 – Effets indésirables reliés au traitement > 0,1 % - Exposition de longue durée

Termes privilégiés du MedDRA (Version 11.0)	PATADAY[MD] n = 1137 (%)	Placebo n= 631 (%)
Troubles oculaires		
Irritation oculaire	0,5 %	0,6 %
Sécheresse oculaire	0,4 %	0,5 %
Encroûtement des paupières	0,4 %	
Prurit oculaire	0,2 %	0,3 %
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse de la bouche	0,2 %	
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	0,8 %	
Dysgueusie	0,4 %	

D'autres effets indésirables du médicament reliés au traitement se sont produits avec une incidence de 0,1 % : **Troubles oculaires :** asthénopie, gonflement des yeux, affection des paupières, démangeaisons des paupières, hyperémie oculaire et vision floue. **Investigations :** augmentation de la fréquence cardiaque. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** sécheresse nasale

Résultats anormaux en hématologie et en chimie clinique

Aucune évaluation en laboratoire clinique n'a été menée lors du développement de PATADAY[MD].

Effets indésirables du médicament déterminés lors de la surveillance après commercialisation

Quelque 5,4 millions d'unités de solution PATADAY[MD] ont été vendues dans le monde. Le taux de déclaration pour l'ensemble des effets signalés entre le 22 décembre 2004 et le 31 août 2009

était de 0,005 %; pour les réactions individuelles, le taux de déclaration n'était en aucun cas supérieur à 0,0007 %. On n'a reçu jusqu'à présent aucun rapport après commercialisation concernant des effets indésirables graves. Les événements le plus fréquemment signalés sont l'irritation oculaire, l'hyperémie oculaire, la douleur oculaire et la vision floue. Il n'y a eu aucune nouvelle observation d'importance majeure pouvant changer le profil d'innocuité global de PATADAY[MD].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu
Aucune étude clinique des interactions n'a été menée avec PATADAY[MD] (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine). Des études *in vitro* ont montré que l'olopatadine n'inhibait pas les réactions métaboliques faisant intervenir les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P-450. L'olopatadine est modérément liée aux protéines plasmatiques (55 % environ). Ces résultats indiquent que l'olopatadine n'est pas susceptible de produire des interactions avec d'autres médicaments administrés en même temps. Étant donné la faible exposition générale au médicament après une administration oculaire topique, il est peu probable que PATADAY[MD] interfère avec des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate.

Interactions médicament-médicament
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment
Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale
Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire
Aucune interaction avec des essais de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
Aucune considération posologique spéciale n'est nécessaire pour PATADAY[MD] (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine).

Posologie recommandée et modification posologique
Adultes : La dose recommandée est une goutte dans chaque œil affecté une fois par jour.
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Dose oubliée
En cas d'oubli d'une dose, administrer une seule goutte aussitôt que possible avant de revenir au traitement régulier. Ne pas doubler la dose pour compenser un oubli.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

On ne dispose d'aucune donnée concernant une surdose par ingestion accidentelle ou délibérée de PATADAY^{MD} (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine) chez l'humain. Aucun rapport de surdose n'a été reçu durant les études cliniques de PATADAY^{MD}.

En cas de surdose topique de PATADAY^{MD}, on peut rincer abondamment l'œil ou les yeux à l'eau du robinet.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'olopatadine, un analogue structurel de la doxépine, est un antiallergique non stéroïdien, non sédatif, efficace en application topique, dont les effets font intervenir plusieurs mécanismes d'action distincts. L'olopatadine est un stabilisant mastocytaire et un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H_1 de l'histamine (10, 12), inhibant la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo* (13). Elle inhibe la libération des médiateurs inflammatoires par les mastocytes [c.-à-d., l'histamine, la tryptase, la prostaglandine D2 et le facteur TNFα (4, 10, 12, 13)], comme cela est démontré par les études *in vitro* et confirmé chez les patients (8). L'olopatadine est aussi un inhibiteur de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (14).

Pharmacodynamie

Effets sur la repolarisation cardiaque (QTc) :

Lors de deux études croisées avec inversion de traitement, randomisées et contrôlées par placebo, de la repolarisation cardiaque, on n'a observé aucun signe d'allongement de l'intervalle QT par rapport au placebo après l'administration de doses orales de 5 mg deux fois par jour pendant 2,5 jours chez 102 volontaires en bonne santé, ni après l'administration de doses orales de 20 mg deux fois par jour pendant 13,5 jours chez 32 volontaires en bonne santé. En outre, on n'a observé aucun signe d'allongement de l'espace QT par rapport au placebo chez 429 patients présentant une rhinite allergique apériodique, auxquels on a administré par pulvérisations nasales 665 microgrammes d'une préparation de chlorhydrate d'olopatadine deux fois par jour pendant 1 an au maximum.

Pharmacocinétique

On a montré que l'exposition générale à l'olopatadine après une administration oculaire topique était faible chez l'humain. Lors de deux études, on a administré dans les yeux de volontaires en bonne santé (24 sujets au total) une solution ophtalmique d'olopatadine à 0,15 % toutes les 12 heures, pendant 2 semaines. Les concentrations plasmatiques chez ces sujets étaient généralement inférieures à la valeur limite mesurable (< 0,5 ng/mL).

Lors d'études de doses orales multiples, on a montré que les concentrations plasmatiques d'olopatadine augmentaient proportionnellement à l'incrément de dose. La demi-vie

d'élimination plasmatique était de 7 à 14 heures et l'élimination se faisait surtout par excrétion rénale. Entre 60 et 70 % environ de la dose orale était récupérée dans l'urine sous la forme de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques maximums du métabolite actif, la N-desméthyl olopatadine, et du métabolite N-oxyde inactif, étaient faibles, moins de 1 % et de 3 %, respectivement, de la molécule mère.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'efficacité du produit n'a pas été établie en pédiatrie. Aucune différence globale d'innocuité n'a été observée entre les enfants et adolescents et les autres patients.

Gériatrie : Globalement, aucune différence d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

Sexe : Lors d'études de doses orales multiples, les concentrations plasmatiques d'olopatadine étaient supérieures chez les patientes, les différences étant toutefois petites et sans signification clinique.

Race : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur l'effet de la race.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur l'effet de l'insuffisance hépatique. Le métabolisme de l'olopatadine étant une voie d'élimination mineure, aucun ajustement posologique de PATADAY^{MD} (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine) n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : La C_{max} plasmatique moyenne de l'olopatadine après une bouffée intranasale unique de chlorhydrate d'olopatadine en aérosol à 0,6 % (665 µg/bouffée) n'était pas notablement différente chez les sujets en bonne santé (18,1 ng/mL) et chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (entre 15,5 et 21,6 ng/mL). L'ASC plasmatique était 2,5 fois plus grande chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m^2). La concentration plasmatique maximum d'olopatadine attendue en régime permanent chez les patients insuffisants rénaux après l'administration de solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % est au moins 10 fois inférieure à celle observée après l'administration nasale d'olopatadine en aérosol à 0,6 % et environ 300 fois plus faible que celle observée après l'administration sécuritaire et bien tolérée d'une dose orale de 20 mg pendant 13,5 jours. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement posologique de PATADAY^{MD} n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 4 ºC et 25 ºC. Jeter le contenant à la fin du traitement.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Un mL de solution PATADAY[MD] (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine) contient : **Ingrédient actif :** 2,22 mg de chlorhydrate d'olopatadine, équivalent à 2 mg d'olopatadine. **Agent de conservation :** chlorure de benzalkonium 0,01 %. **Ingrédients inactifs :** chlorure de sodium, eau purifiée, édétate disodique, phosphate dibasique de sodium, povidone, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

PATADAY[MD] a un pH voisin de 7 et une osmolalité approximative de 300 mOsm/kg.

PATADAY[MD] est présenté dans une bouteille ronde et blanche DROP-TAINER[MD] en polyéthylène basse densité, avec compte-gouttes en polyéthylène basse densité naturel et bouchon en polypropylène blanc. La protection contre l'effraction est assurée par une bande rétrécissable entourant la zone de fermeture et du col.

Contenu net : 2,5 mL dans une bouteille de 4 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate d'olopatadine

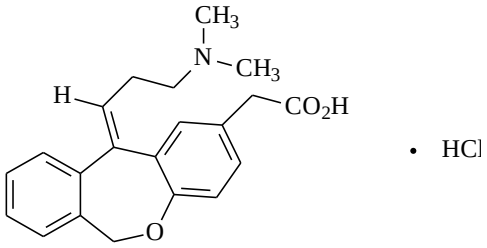
Nom chimique :

(1) Acide dibenz[*b,e*]oxépine-2-acétique, 11-[3-(diméthylamino)propylidène]-6,11-dihydro-, chlorhydrate, (*Z*)-

(2) Chlorhydrate de l'acide 11-[(*Z*)-3-(diméthylamino)propylidène]-6,11-dihydrodibenz[*b,e*]oxépine-2-acétique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{23}NO_3 \bullet HCl$; 373,88

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Poudre cristalline blanche

Solubilité : Modérément soluble dans le méthanol et dans l'eau. Insoluble dans le chloroforme.

pH (solution aqueuse 1 %) : 2,5

ÉTUDES CLINIQUES

Méthodologie et données démographiques des études

Le tableau 1 résume les données démographiques des patients pour chacune des 7 études pertinentes à l'évaluation de l'efficacité de PATADAY^{MD} (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine). Globalement, ces données sont représentatives de la population censée recevoir ce produit médical.

Tableau 1 – Résumé de la méthodologie et des données démographiques des essais cliniques

N^{o} de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n=nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
C-00-36 CAC	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	PATADAY ou placebo, 1 goutte dans chaque œil à chaque visite, adm. contro-latérale; 3 visites, 3 jours non consécutifs	n = 45	42,3 ans (19 – 70)	18 H 27 F
C-01-18 CAC	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	PATADAY, placebo ou PATADAY et placebo, adm. controlatérale, 1 goutte dans chaque œil à chaque visite, 2 visites, 2 jours non consécutifs	n = 36	38,1 ans (20-58)	16 H 20 F
C-01-100 CAC	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	PATADAY (OU), placebo (OU), PATADAY (OS) et placebo (OD), ou PATADAY (OD), et placebo (OS), 1 goutte dans chaque œil à chaque visite, 2 visites, 2 jours non consécutifs	n = 92	39,2 ans (20-67)	38 H 54 F
C-02-67 Environ-nementale (herbacées)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	PATADAY ou placebo, 1 goutte dans chaque œil une fois par jour, 10 semaines	n = 260	36,4 ans (11-75)	123 H 137 F
C-04-60 Environ-nementale (herbacées)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	PATADAY ou placebo, 1 goutte dans chaque œil une fois par jour, 6 semaines	n = 287	36,4 ans (10-81)	127 H 160 F
C-01-10 Environ-nementale (herbe à poux)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	PATADAY ou placebo, 1 goutte dans chaque œil une fois par jour, 12 semaines	n = 240	37,3 ans (10-66)	94 H 146 F
C-01-90 Environ-nementale (herbacées)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	PATADAY ou placebo, 1 goutte dans chaque œil une fois par jour, 12 semaines	n = 239	37,4 ans (10-73)	94 H 145 F

OU = les deux yeux, OD = œil droit, OS = œil gauche

Résultats des études

Études de provocation allergénique conjonctivale (PAC)

Trois études avaient pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de PATADAY^{MD} par rapport au placebo dans le traitement de la conjonctivite allergique en utilisant le modèle de PAC à

27 minutes (début d'action) et à 16 heures ou à 24 heures ou aux deux (durée d'action), après l'instillation. Les trois études ont démontré que PATADAY[MD] administré une fois par jour était statistiquement supérieur au placebo dans le traitement des démangeaisons oculaires, avec un début d'action rapide et une longue durée d'action.

Tableau 2 : Résultats des démangeaisons de PAC - analyses de l'œil controlatéral lors des études de PATADAY[MD]

		Début d'action					**24 heures Durée d'action**					**16 heures Durée d'action**				
		temps après la provocation					temps après la provocation					temps après la provocation				
		3 min	5 min	7 min	10 min	20 min	3 min	5 min	7 min	10 min	20 min	3 min	5 min	7 min	10 min	20 min
C-00-36 PATADAY -Placebo	Moy, Diff,	**-1,31**			**-1,60**	**-1,13**	**-0,93**			**-0,99**	**-0,65**	**-0,93**			**-0,88**	**-0,39**
	valeur P	<0,001			<0,001	<0,001	<0,001			<0,001	<0,001	<0,001			<0,001	0,014
C-01-18 PATADAY -Placebo	Moy, Diff,	**-1,50**			**-1,67**	**-0,79**						**-1,25**			**-1,04**	**-0,50**
	valeur P	0,0002			0,0003	0,0180						0,0011			0,0044	0,0456
C-01-100 PATADAY -Placebo	Moy, Diff,	**-1,56**	**-1,66**	**-1,53**								**-0,98**	**-1,07**	**-1,07**		
	valeur P	<0,0001	<0,0001	<0,0001								<0,0001	<0,0001	<0,0001		

Les zones grises indiquent que les démangeaisons oculaires n'ont pas été évaluées à ces moments-là. Les chiffres gras indiquent la signification statistique.

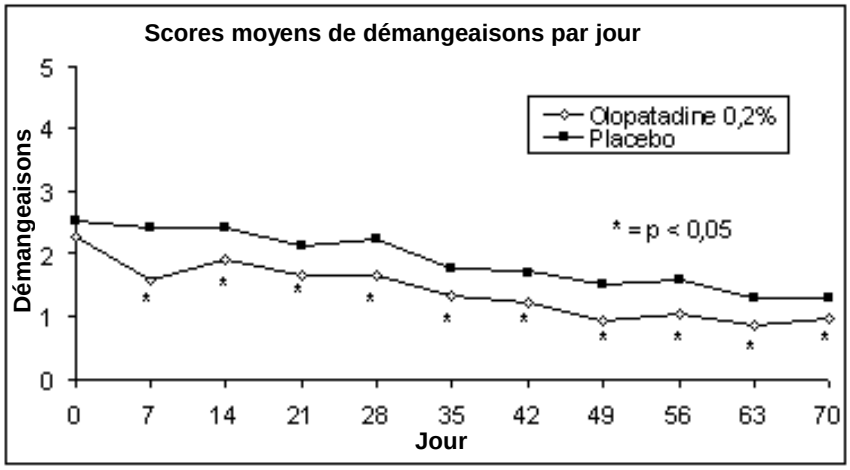
<u>Études environnementales</u>

Quatre études environnementales avaient pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de PATADAY[MD] en comparaison avec le placebo dans le traitement des signes et symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière. Toutes les études étaient multicentriques, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et à groupes parallèles. Trois études (C-02-67, C-04-60 et C-01-90) portaient sur des patients ayant des antécédents de conjonctivite allergique saisonnière, une intradermoréaction positive pour un antigène d'herbacée au cours des 2 dernières années et une réaction positive, de l'ampleur requise, aux herbacées dans le modèle de provocation allergénique conjonctivale. Une étude (C-01-10) portait sur des patients présentant une intradermoréaction positive pour l'antigène d'herbe à poux. La densité pollinique était mesurée chaque jour en chaque site de l'étude.

Étude clinique C-02-67

Deux cent soixante (260) patients étaient inscrits dans cette étude environnementale de 10 semaines. L'analyse d'efficacité primaire reposait sur l'auto-évaluation par le sujet de la fréquence des démangeaisons oculaires durant les trois jours précédant chaque visite hebdomadaire d'évaluation. Les résultats montrent une réduction statistiquement significative des effets des pollens sur les démangeaisons oculaires par PATADAY[MD] administré une fois par jour par rapport au véhicule (figure 1).

Figure 1 : Scores moyens de fréquence de démangeaisons par jour de visite (intention de traiter) (C-02-67)



Une analyse des pentes des lignes mesurant les effets des pollens sur les démangeaisons oculaires montre aussi une différence statistiquement significative entre PATADAY^{MD} et le placebo lorsqu'on prend en considération la densité pollinique.

L'analyse secondaire montre que PATADAY^{MD}, administré une fois par jour, s'accompagne d'une réduction statistiquement significative des effets des pollens sur l'intensité des démangeaisons quotidiennes par rapport au véhicule (tableau 3).

Tableau 3 : Intensité moyenne des démangeaisons durant 14 jours consécutifs à la densité pollinique maximum (intention de traiter) (C-02-67)

		DÉMANGEAISONS
PATADAY™	Moyenne	1,10
	Std	0,92
	N	127
PLACEBO	Moyenne	1,48
	Std	1,04
	N	129
Différence p/r au véhicule		**-0,38**
Valeur P(test-t)		**0,0023**

Étude clinique C-04-60

Deux cent quatre-vingt-sept (287) patients participaient à cette étude environnementale de 6 semaines. Les scores d'intensité pour les démangeaisons oculaires quotidiennes, notés par les patients trois fois par jour dans leur journal, ont révélé une baisse statistiquement significative par rapport au placebo, le matin, le midi et le soir après *moyennage sur les* 14 jours consécutifs de la période de densité pollinique maximum. En outre, les scores moyens de démangeaisons inscrits dans les journaux révèlent une réduction statistiquement significative chez les patients traités par PATADAY^{MD} par rapport au placebo (tableau 4).

Tableau 4 : Démangeaisons moyennes selon les journaux durant la période de densité pollinique maximum en fonction du temps (intention de traiter) (C-04-60)

		Démangeaisons moyennes selon les journaux			
		Moyenne	**Std**	**N**	**P-value**
Matin	**PATADAY^{MD}**	0,55	0,60	144	0,0204
	Véhicule	0,72	0,64	143	
Midi	**PATADAY^{MD}**	0,50	0,61	144	0,0130
	Véhicule	0,69	0,63	143	
Soir	**PATADAY^{MD}**	0,54	0,65	144	0,0084
	Véhicule	0,74	0,67	143	

Étude clinique C-01-10
Au total, 240 patients ont participé à cette étude environnementale de 12 semaines durant la saison de l'herbe à poux. Le point terminal primaire d'efficacité était l'auto-évaluation par les sujets des scores de fréquence de démangeaisons oculaires au cours de la période de 12 semaines de l'étude. On n'y a décelé aucune différence statistiquement significative entre PATADAY^{MD} et le placebo au cours de cette étude.

Étude clinique C-01-90
Au total, 239 patients ont participé à cette étude environnementale de 12 semaines durant la saison des herbacées. Le point terminal primaire d'efficacité était l'auto-évaluation par les sujets des pires démangeaisons oculaires quotidiennes, après moyennage sur deux semaines de la période de densité pollinique maximum. Le point terminal primaire d'efficacité ne révélait aucune différence statistiquement significative entre PATADAY^{MD} et le placebo dans cette étude. L'analyse d'efficacité secondaire programmée montre une réduction statistiquement significative par PATADAY^{MD} des effets des pollens sur les démangeaisons oculaires.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE
L'olopatadine est un antiallergique dont les effets font intervenir plusieurs mécanismes d'action distincts. C'est un stabilisant mastocytaire et un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H_1 de l'histamine (11) qui inhibe la réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 *in vivo.* Les études *in vitro* ont démontré sa capacité à stabiliser les basophiles de rongeurs et les mastocytes de conjonctive humaine et à inhiber la libération de l'histamine immunologiquement stimulée. En outre, selon des études *in vitro*, l'olopatadine inhibe la libération d'autres médiateurs de l'inflammation par les mastocytes [c.-à-d., histamine, tryptase, prostaglandine D_2 et TNFα (4, 10, 12, 13)]. L'olopatadine est un antagoniste sélectif des récepteurs H_1 de l'histamine, *in vitro* et *in vivo*, ce que démontre son aptitude à inhiber la fixation de l'histamine et la perméabilité vasculaire stimulée par l'histamine dans la conjonctive après son administration topique dans l'œil (12). L'olopatadine est aussi un inhibiteur de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales de la conjonctive humaine (14). On a aussi signalé une diminution du chimiotactisme et une inhibition de l'activation des éosinophiles (6, 9). L'olopatadine est sans effet sur les récepteurs alpha-adrénergiques et muscariniques types 1 et 2, non plus que sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

Pharmacodynamie humaine
On n'a observé aucun effet sur la fréquence cardiaque, sur la conduction cardiaque (intervalles PR et QRS), sur la repolarisation cardiaque (durée de QT) ni sur la morphologie de l'onde par rapport au placebo lors de 2 études croisées avec inversion de traitement, à double insu, contrôlées par placebo, portant sur 102 sujets recevant des doses orales de 5 mg d'olopatadine aux 12 heures pendant 2,5 jours et sur 32 sujets recevant des doses orales de 20 mg deux fois par jour pendant 13,5 jours. Dans aucune des deux études, on n'a noté de changement cliniquement pertinent ou statistiquement significatif de l'intervalle QTcF moyen (considéré comme la formule de correction cardiaque la plus appropriée pour les deux populations de l'étude) à l'état permanent par rapport à la base. Une analyse catégorique de QTc (< 30 ms, entre 30 ms et 60 ms ou > 60 ms) n'a montré aucune différence statistiquement significative entre l'olopatadine et le placebo dans les deux études. Une analyse de variation maximum du QTcF par rapport à la base a révélé que la différence était plus élevée pour le placebo que pour l'olopatadine.

Pharmacocinétique humaine
On ne dispose d'aucune donnée sur la biodisponibilité générale après l'administration oculaire topique de PATADAY^{MD} (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine). Après l'administration oculaire topique chez l'humain, l'exposition générale à l'olopatadine est faible. Lors de deux études, on a instillé dans les yeux de volontaires normaux (24 sujets au total) une solution ophtalmique à 0,15 % d'olopatadine toutes les 12 heures pendant 2 semaines. Les concentrations plasmatiques chez ces sujets étaient généralement inférieures à la valeur limite mesurable (< 0,5 ng/mL), sauf lorsque les échantillons avaient été prélevés moins de deux heures après l'administration de la solution. Les concentrations plasmatiques d'olopatadine obtenues étaient alors comprises entre 0,5 et 1,3 ng/mL. Ces concentrations sont plus de 300 fois inférieures à celles mesurées lors de schémas d'administration de doses orales multiples (20 mg) bien tolérées. L'olopatadine était bien absorbée lors des études d'administration par voie orale. La demi-vie plasmatique était de 7 à 14 heures et l'élimination avait lieu surtout par voie rénale. Quelque 60 à 70 % de la dose était récupérée dans l'urine sans changement. On a décelé dans l'urine de faibles concentrations de deux métabolites, le mono-desméthyl et le N-oxyde.

MICROBIOLOGIE
Ne s'applique pas.

TOXICOLOGIE
On a étudié la toxicité aiguë du chlorhydrate d'olopatadine chez la souris, le rat et le chien. Chez la souris et le rat, on a constaté que le chlorhydrate d'olopatadine ne constituait pas un danger de toxicité aiguë étant donné les valeurs de DL_{50} orales supérieures à 1150 mg/kg et à 3870 mg/kg respectivement.

Les études de toxicité orale subchronique et chronique chez le rat et le chien ont montré que le foie et les reins étaient des organes cibles de la toxicité du chlorhydrate d'olopatadine. Chez le rat, les paramètres ophtalmologiques et hématologiques n'étaient pas affectés par l'administration chronique de chlorhydrate d'olopatadine. Chez le chien, les paramètres

ophtalmologiques, hématologiques, de chimie sanguine et de poids d'organes n'étaient pas affectés par le chlorhydrate d'olopatadine lors des études d'administration chronique.

On a étudié pendant 1 mois l'application oculaire topique d'une solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1 % 4 fois par jour ou à 0,2% 4 ou 5 fois par jour à des lapins néo-zélandais blancs (NZW). On n'a observé aucun signe de pharmacotoxicité. Ni les examens oculaires à la lampe à fente, ni les évaluations indirectes, ni les mesures pachymétriques n'ont révélé d'effet qui soit relié au traitement. Les données de pathologie clinique et l'histopathologie étaient sans particularité.

Deux études topiques oculaires d'une journée ont été menées chez le lapin néo-zélandais blanc (NZW) avec des formulations à 0,2 % de chlorhydrate d'olopatadine contenant du povidone. Chaque animal a reçu deux gouttes de la formulation test dans un œil toutes les 30 minutes pour un total de dix doses. Des examens à la lampe à fente 1, 2, 3 jours après le traitement n'ont révélé aucune irritation oculaire notable.

On a procédé à des études oculaires topiques chroniques avec le chlorhydrate d'olopatadine chez le lapin et le singe. L'administration 4 fois par jour de chlorhydrate d'olopatadine aux concentrations de 0,1, 0,5 et 1,0 % à des lapins NZW n'a déclenché aucun signe de pharmacotoxicité. On n'a observé aucun effet qui soit relié au traitement durant les examens oculaires à la lampe à fente et lors des évaluations indirectes, ni lors des mesures pachymétriques. Les données de pathologie clinique et d'histopathologie étaient sans particularité. Les observations étaient similaires chez les macaques de Buffon après six mois d'administration oculaire topique 4 fois par jour de chlorhydrate d'olopatadine à 0,1, 0,2 et 0,5 %; elles étaient aussi similaires chez le lapin après trois mois d'administration oculaire topique 3 fois par jour de formulations de chlorhydrate d'olopatadine à 0,2 et 0,4 % avec du povidone.

L'olopatadine s'est révélée non tératogène chez le rat et le lapin. Toutefois, chez des rates traitées par 600 mg/kg/jour, ou 150 000 fois la DOMRH (dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain), et chez des lapines traitées par 400 mg/kg/jour, ou approximativement 100 000 fois la DOMRH, durant l'organogenèse, on a noté une diminution des fœtus vivants. De plus, on a observé chez les rates traitées par 600 mg/kg/jour d'olopatadine durant l'organogenèse une diminution du poids fœtal. Chez les rates traitées par 600 mg/kg/jour d'olopatadine depuis la fin de la gestation jusqu'à la période de la lactation, on a noté une diminution de la survie et du poids corporel des nouveau-nés.

Antigénicité : Lors de tests sur les souris et les cobayes ou de tests d'hémagglutination passive *in vitro*, le chlorhydrate d'olopatadine a montré un potentiel d'antigénicité faible.

L'olopatadine a été testée lors d'une série d'études de mutagenèse *in vitro* et *in vivo*. Les résultats démontrent que le traitement par l'olopatadine ne cause pas de mutation génétique ni d'aberration chromosomique. Les études de carcinogénicité à long terme chez le rat et la souris ont aussi démontré que le traitement par l'olopatadine n'augmentait pas le potentiel de cancer jusqu'à 500 mg/kg/jour, ou plus de 200 000 fois la dose maximum quotidienne recommandée.

RÉFÉRENCES

1. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. Surv Ophthalmol 38:115-132, 1993.

2. Allansmith MR, Ross R. Ocular allergy. Clinical Allergy 18:1-13, 1988.

3. Allansmith MR, Ross R. Ocular allergy and mast cell stabilizers. Survey of Ophthalmology 30:226-244, 1986.

4. Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Olopatadine inhibits TNFα release from human conjunctival mast cells. Ann Allergy Asthma Immumol 84:504-508, 2000.

5. Friedlander MH. Conjunctival provocative tests: a model of human ocular allergy. Trans Am Ophthalmologic Soc. 577-597, 1989.

6. Ikemura T, Manabe H, Sasaki Y, Ishu H, Onuma K, Miki I, Kase H, Sato S, Kitamura S, Ohmori K. KW-4679, an antiallergic drug, inhibits the production of inflammatory lipids in human polymorphonuclear leukocytes and guinea pig eosinophils. Int Arch Allergy Immunol 110:57-63, 1996.

7. Miller S, Cook E, Graziano F, Spellman J, Yanni J. Human conjunctival mast cell responses in vitro to various secretagogues. Ocular Immunol Inflamm 4:39-49, 1996.

8. Leonardi A, Abelson MB. Double-masked, randomized, placebo-controlled clinical study of the mast cell-stabilizing effects of treatment with olopatadine in the conjunctival allergen challenge model in humans. Clin Ther 25:2539–52, 2003.

9. Ohmori K, Ishii H, Sasaki Y, Ikemura T, Manabe H, Kitamura S. Effects of KW-4679, a new orally active antiallergic drug, on antigen induced bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and immediate and late asthmatic responses in guinea pigs. Int Arch Allergy Immunol 110:64-72, 1996.

10. Sharif NA, Xu SX, Miller ST, Gamache DA, Yanni JM. Characterization of the ocular antiallergic and antihistaminic effects of olopatadine (AL-4943A), a novel drug for treating ocular allergic diseases. JPET 278:1252-1261, 1996.

11. Sharif NA, Xu SX, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): Ligand binding and functional studies on a novel, long acting H_1-selective histamine antagonist and antiallergic agent for use in allergic conjunctivitis. J Ocular Pharmacol 12:401-407, 1996.

12. Weimer LK, Gamache DA, Yanni JM. Histamine-stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: Inhibition by histamine H_1 antagonists. Int Arch Allergy Immunol 115:288-293, 1998.

13. Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST, Weimer LK, Graff G, Parnell D, Lang LS, Spellman JM, Brady MT, Gamache DA. The *in vitro* and *in vivo* ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/ antihistaminic agent. J Ocular Pharmacol Ther 12:389-400, 1996.

14. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, Spellman JM, Xu SX, Sharif NA. Comparative effects of topical anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. Ann Allergy Asthma Immumol 79:541-545, 1997.

15. Yanni JM, Weimer LK, Sharif NA, Xu SX, Gamache DA, Spellman JM. Inhibition of histamine-induced human conjunctival epithelial cell responses by ocular allergy drugs. Arch Ophthalmol 117:643-647, 1999.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr PATADAY MD
Solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine
Mfr. Std.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PATADAY MD et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PATADAY MD. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
PATADAY MD est utilisé pour le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique saisonnière.

Conjonctivite allergique : Certaines substances (allergènes) comme les pollens, la poussière de maison ou la fourrure des animaux, peuvent causer des réactions allergiques qui se traduisent par des démangeaisons, de la rougeur et un gonflement de la surface de l'œil.

Les effets de ce médicament :
PATADAY MD est un médicament destiné au traitement et au contrôle des affections allergiques de l'œil. Il agit de deux manières différentes en réduisant et en contrôlant l'intensité de la réaction allergique.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Vous ne devriez pas utiliser PATADAY MD si vous êtes allergique (*hypersensible*) au chlorhydrate d'olopatadine, à un autre ingrédient du médicament ou à un composant du contenant, listés ci-dessous. Si vous avez des allergies, **dites-le à votre médecin.** N'utilisez pas PATADAY MD chez les enfants de moins de 16 ans.

L'ingrédient médicinal est :
Le chlorhydrate d'olopatadine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :
Autre ingrédients : chlorure de benzalkonium, phosphate dibasique de sodium, édétate disodique, povidone, chlorure de sodium et eau purifiée. De très faibles quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutées pour équilibrer le pH.

Les formes posologiques sont :
Solution ophtalmique (gouttes oculaires), à 0,2 % p/v (c.-à-d., 0,2 % de médicament en poids dans chaque goutte de liquide).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament ne doit pas être pris par la bouche.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser PATADAY MD si :

Si vous portez des lentilles cornéennes
N'utilisez pas PATADAY MD pour traiter une irritation oculaire causée par le port de lentilles cornéennes.

Ne vous instillez pas les gouttes dans les yeux pendant que vous portez des lentilles cornéennes. Attendez au moins dix minutes après avoir instillé les gouttes avant de remettre vos lentilles. Le chlorure de benzalkonium, un agent conservateur présent dans PATADAY MD, peut affecter les lentilles cornéennes souples. Ne portez pas de lentilles cornéennes si vos yeux sont rouges.

Femmes enceintes ou qui allaitent
Si vous êtes enceinte ou pourriez l'être, consultez votre médecin avant d'utiliser PATADAY MD. Si vous allaitez, n'utilisez pas PATADAY MD, qui peut passer dans le lait maternel.

Conduite automobile et utilisation de machines
Il se peut que votre vue soit brouillée pendant un moment après l'instillation de PATADAY MD. Ne prenez pas le volant ni n'utilisez de machine tant que votre vue n'est pas redevenue nette.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avertissez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit de produits que vous achetez vous-même sans ordonnance ou de produits de santé naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :
La dose recommandée est une goutte une fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez cinq à dix minutes au moins entre PATADAY MD et les autres gouttes.

Mode d'emploi :
1. Placez la bouteille de PATADAY MD et un miroir (au besoin) à portée de la main.
2. Lavez-vous les mains.
3. Prenez la bouteille et dévissez le bouchon, en veillant à ne pas toucher l'extrémité du compte-gouttes.
4. Saisissez la bouteille entre le pouce et le médius, pointée vers le bas.
5. Inclinez la tête en arrière et regardez le plafond. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à

former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller.
6. Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
7. Appuyez doucement sur le fond de la bouteille avec l'index, pour faire tomber une goutte à la fois. Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface, pour ne pas contaminer le liquide restant dans la bouteille. Ne serrez pas la bouteille entre vos doigts, car elle est conçue de manière qu'une simple pression sur le fond libère une goutte.
8. Si vous devez instiller des gouttes dans les deux yeux, recommencez l'opération pour l'autre œil.
9. Rebouchez hermétiquement la bouteille immédiatement après l'utilisation.

Surdose :
Si vous mettez trop de solution dans votre œil, rincez l'œil avec de l'eau tiède pour chasser toute la solution. Attendez l'heure de la dose suivante pour remettre des gouttes.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié d'instiller PATADAY^{MD}, instillez une seule goutte dès que vous vous en apercevez, puis reprenez l'administration habituelle. Ne doublez pas la dose pour « rattraper » l'oubli.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

PATADAY^{MD} peut avoir des effets secondaires chez un petit nombre d'utilisateurs. Ces effets peuvent être désagréables, mais la plupart disparaissent rapidement.

Vous pouvez habituellement continuer d'utiliser les gouttes, à moins que les effets ne soient graves. Si cela vous préoccupe, parlez-en avec un médecin ou un pharmacien.

Les effets secondaires peuvent comprendre les maux de tête, la sécheresse de la bouche ou une altération du goût et des problèmes oculaires comme la sécheresse, la démangeaison, l'irritation ou l'encroûtement des yeux ou une vision floue.

Si vous notez un effet secondaire autre qu'une sensation désagréable, parlez-en à votre médecin ou au pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PATADAY^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à température ambiante ou entre 4 ºC et 25 ºC.
Jetez la bouteille à la fin du traitement.
Tenez le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste au: Programme Canada Vigilance**
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en allant au site Web de Santé Canada
ou en communiquant avec le promoteur, Alcon Canada Inc., au : 1 (800) 613-2245.

ALCON Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 21 janvier 2011.